Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 16 • numéro 3 • juillet 2006

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_f.html

Dans ce numéro

Effets indésirables chez les enfants : pourquoi les déclarer? 1

Présentations de cas :

Méthylphénidate à libération prolongée : priapisme lors du retrait 3

Iodoquinol : encéphalopathie hypertensive et crises d'épilepsie 3

Symposium sur les interactions entre les médicaments, les aliments et les produits de santé naturels 4

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un bureau régional de surveillance des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Effets indésirables chez les enfants : pourquoi les déclarer?

Comme d'autres patients qui utilisent des produits de santé, les enfants sont aussi exposés aux effets indésirables (EI). En 2005, 7,3 % des déclarations canadiennes d'EI reçues par Santé Canada décrivaient des EI associés à des produits de santé* chez des patients de 18 ans et moins (excluant les déclarations où l'âge n'est pas indiqué). Les EI signalés chez les adultes ne sont pas toujours prédicteurs des EI chez les enfants[1]. Plusieurs facteurs aident à expliquer pourquoi le risque d'EI auquel est exposé un enfant diffère de celui d'un adulte lorsqu'il prend le même produit de santé. Certains EI sont particuliers à la population pédiatrique à cause de la croissance et du développement des enfants (p. ex., dysplasie de l'émail causée par les tétracyclines, pancytopénie provoquée par le chloramphénicol), tandis que d'autres EI se produisent aussi chez les adultes mais sont plus courants chez les enfants (p. ex., dystonie causée par le métoclopramide)[2-4].

Beaucoup de produits de santé utilisés en pédiatrie n'ont pas été développés et évalués spécifiquement pour cette population et sont prescrits à des enfants en dehors des indications autorisées qui sont inscrites dans les monographies des produits (appelé couramment emploi non conforme à l'étiquette)[2,4,5]. De plus, les études cliniques qui enrôlent habituellement des adultes ne seraient pas une mesure fiable pour révéler le risque d'EI dans la population pédiatrique. Aussi, la population en général compte moins de patients enfants qu'adultes, ce qui complique davantage les évaluations scientifiques des EI chez les enfants[1]. De plus, la population pédiatrique compte des sous-groupes spécifiques à l'âge qui nécessitent souvent des investigations distinctes ; il se produit, au cours de l'enfance, des changements physiologiques pouvant avoir un impact sur les processus pharmacocinétiques et les effets pharmacodynamiques d'un composé[2]. De tous les facteurs énumérés ci-dessus peut découler une rareté relative d'information, générée de façon prospective, sur l'innocuité des produits de santé prescrits aux enfants[4,5].

Par conséquent, la déclaration volontaire[4] par l'entremise du Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) et d'autres programmes comme le Programme canadien de surveillance pédiatrique (www.cps.ca/francais/PCSP/Etudes/medicaments.htm) et le Programme des méthodes thérapeutiques spécifiques au génotype dans l'enfance (www.genomecanada.ca) demeurent des outils de surveillance post-commercialisation importants pour aider à identifier les EI chez les enfants. Ils peuvent aider à identifier les types de

Points clés

- La déclaration volontaire est importante pour identifier les effets indésirables (EI) potentiels chez les enfants
- Signaler tout problème d'innocuité, y compris l'abus et l'utilisation non sécuritaire de produits de santé
- Pour déclarer un EI, il suffit de constater un lien temporel plausible entre l'utilisation d'un produit de santé et l'apparition d'un EI et de soupçonner que l'EI est relié à son utilisation
- Inclure dans la déclaration des renseignements cliniques afin d'aider à évaluer le lien de cause à effet

*Incluent les produits pharmaceutiques et biologiques (p. ex., dérivés plasmatiques et vaccins thérapeutiques et diagnostiques), produits de santé naturels et produits radiopharmaceutiques.

produits de santé les plus susceptibles de causer des EI chez les enfants[5].
Les systèmes de déclaration spontanée peuvent aussi révéler d'autres types de problèmes d'innocuité reliés aux produits de santé comme l'abus des médicaments, leur utilisation dangereuse et le résultat d'une exposition accidentelle (Tableau 1, exemples 6, 9 et 13).

L'utilisation sécuritaire des produits de santé chez les enfants est une responsabilité que partagent divers intervenants comme les professionnels de la santé, les milieux de la recherche, les fabricants, les organismes de réglementation, les parents et le personnel soignant. Il faut que les parents et le personnel soignant soient informés aussi bien des avantages que des problèmes potentiels d'innocuité liés aux produits de santé, et les encourager à signaler toute observation à leurs prestateurs de soins de santé afin de permettre une meilleure surveillance des EI potentiels. La prévention des EI dépend hautement des communications transmises par les professionnels de la santé à Santé Canada[6]. Pour déclarer un EI, il suffit de constater un lien temporel plausible entre l'utilisation d'un produit de santé et l'apparition d'un EI et de soupçonner que l'EI est relié à son utilisation. Pour aider à évaluer le lien de cause à effet, il est utile d'inclure des renseignements cliniques dans la déclaration, comme l'indication de la thérapie, la posologie et les dates de traitement, la médication et les conditions médicales concomitantes, les résultats de laboratoire ainsi que le traitement et l'issue de l'EI.

Santé Canada diffuse de l'information concernant l'innocuité liée à l'utilisation des produits de santé chez les enfants dans ce bulletin. Le Tableau 1 présente quelques exemples. Les questions d'innocuité touchant les enfants sont aussi diffusées par les communications de Santé Canada aux professionnels de la santé et au public, ainsi que par celles diffusées par les fabricants[7-11]. Le partage continu d'information concernant l'innocuité des produits de santé, par la déclaration volontaire des EI, joue un rôle clé dans l'amélioration du profil avantage–risque des produits de santé utilisés chez les enfants.

Tableau 1 : Exemples de problèmes d'innocuité en pédiatrie signalés dans le *Bulletin canadien des effets indésirables* (BCEI) de 1991 à 2006*

Exemple	Titre de l'article ou de la présentation de cas	Numéro du BCEI
1	Iodoquinol : lien soupçonné avec l'encéphalopathie hypertensive et des crises d'épilepsie	Juillet 2006;16(3)
2	Méthylphénidate à libération prolongée (Concerta) : lien soupçonné avec le priapisme lors du retrait	Juillet 2006;16(3)
3	Isotrétinoïne (Accutane) : infarctus du myocarde, troubles cérébrovasculaires et thromboemboliques	Avril 2006;16(2)
4	Kératite à *Acanthamoeba* et orthokératologie de nuit	Avril 2006;16(2)
5	Baclofène intrathécal (Lioresal) : incidents indésirables soupçonnés d'être associés à un système de pompe à médicament implantable	Octobre 2005;15(4)
6	Fentanyl transdermique (Duragesic) : abus chez les adolescents	Juillet 2005;15(3)
7	Ibuprofen : syndrome de Stevens–Johnson	Juillet 2005;15(3)
8	La ceftriaxone (Rocephin) et l'anémie immunohémolytique chez les enfants	Janvier 2005;15(1)
9	Fentanyl transdermique (Duragesic) : arrêt respiratoire chez des adolescents	Octobre 2004;14(4)
10	Produits contenant du stérol et de la stéroline : effets hématologiques indésirables	Avril 2004;14(2)
11	Le fluticasone et la suppression surrénalienne	Octobre 2003;13(4)
12	Liquide oral d'ibuprofène pédiatrique : saignements gastro-intestinaux	Janvier 2002;12(1)
13	Ingestion accidentelle de gouttes ophtalmiques : Brimonidine (Alphagan)	Octobre 2001;11(4)
14	Pémoline (Cylert) : retrait du marché	Janvier 2000;10(1)
15	Isotrétinoïne et dépression	Janvier 1999;9(1)
16	Réaction du type maladie sérique associée au Cefaclor	Octobre 1996;6(4)

*L'index du BCEI est disponible à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/ar-ei_index_f.html

Marielle McMorran, BSc, BSc(Pharm); Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh, Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM), Santé Canada

Références

1. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6):718–23.
2. De Zwart LL, Haenen HE, Versantvoort CH, et al. Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;39(3):282–309.
3. Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17(3):281–99.
4. Kimland E, Rane A, Ufer M, et al. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf* 2005;14(7):495–9.
5. Vernacchio L, Mitchell AA. Epidemiology of adverse drug effects. Dans Yaffe SJ, Aranda JV, editors. *Neonatal and pediatric pharmacology — therapeutic principles in practice*. 3e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 813.
6. Chiononara L, Gill A, Nunn A. Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42 (4):407–10.
7. Rose K. Better medicines for children — Where are we now, and where do we want to be? *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(6):657–9.
8. Peterson RG, Turner C. The physician's role and responsibility in reporting adverse drug events in children. *Paediatr Child Health* 2003;8:213–4.
9. *Renseignements importants en matière d'innocuité concernant Strattera (chlorhydrate d'atomoxétine) et la possibilité d'effets sur le comportement et les émotions pouvant représenter un risque d'automutilation*. Ottawa; 28 septembre 2005. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/index_f.html (consulté le 13 avril 2006).
10. *Renseignements importants en matière d'innocuité concernant Adderall XR*. Ottawa; 31 août 2005. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/index_f.html (consulté le 18 avril 2006).
11. *Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Xigris [drotrécogine alfa (activée)]*. Ottawa; 6 mai 2005. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/index_f.html (consulté le 18 avril 2006).

Pourquoi surveiller les effets indésirables des médicaments?

- Souvent, les essais cliniques des médicaments avant leur commercialisation n'incluent pas les enfants
- De nombreux produits pharmaceutiques ne sont pas étiquetés pour être utilisés dans des groupes d'âge pédiatriques précis
- Les données sur le profil d'innocuité des médicaments sont essentielles pour améliorer les soins à la population pédiatrique
- Les effets indésirables des médicaments sont une cause importante de morbidité et de mortalité infantiles, mais il est alarmant de constater que moins de 5 % des cas sont déclarés aux organismes de réglementation

Programme canadien de surveillance pédiatrique
EIM – Conseil du mois 03/2004

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Présentations de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Méthylphénidate à libération prolongée (Concerta) : lien soupçonné avec le priapisme lors du retrait

Un garçon de 16 ans qui prenait du méthylphénidate à libération prolongée (Concerta) et sans antécédent de dysfonction sexuelle, a souffert de priapisme (érection douloureuse, prolongée et anormale non accompagnée d'excitation ou de désir sexuel) pouvant durer jusqu'à 24 heures quand il oubliait de prendre son médicament. Il prenait 54 mg du médicament par jour depuis environ un an pour traiter un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et ne prenait aucun autre médicament. Le priapisme se résorbait après la prise de son médicament. Le traitement au méthylphénidate à libération prolongée a été poursuivi parce que le produit contrôlait bien son TDAH. Le patient ne semblait pas avoir de dysfonction sexuelle lorsqu'il se rappelait de prendre son médicament. Le priapisme n'est pas mentionné dans la monographie canadienne du produit[1].

Un cas de priapisme associé au retrait du méthylphénidate à libération prolongée a été signalé dans la littérature médicale[2].

Références

1. *Concerta (méthylphénidate à libération prolongée)* [monographie du produit]. Toronto : Janssen-Ortho Inc ; 2006.
2. Schwartz RH, Rushton HG. Stuttering priapism associated with withdrawal from sustained-release methylphenidate. *J Pediatr* 2004;144(5):675-6.

Iodoquinol : lien soupçonné avec une encéphalopathie hypertensive et des crises d'épilepsie

Un garçon de 10 ans souffrant à l'occasion, depuis 2 ans et demi, de selles diarrhéiques et de douleurs intermittentes à l'abdomen et au dos, a été diagnostiqué avec une infection à trophozoïtes *Dientamoeba fragilis*. L'enfant n'avait pas d'antécédents de crises d'épilepsie ou d'hypertension, il ne prenait pas de médicaments d'ordonnance à ce moment et n'avait pas été exposé à des toxines. Une allergie aux acariens et une fièvre des foins ont été signalées. On lui a prescrit une suspension orale d'iodoquinol (500 mg/5 mL, 5 mL 3 fois par jour pendant 20 jours). La suspension a été préparée selon une formule des "Professional Compounding Centers of America" (PCCA) au moyen d'une poudre de diiodohydroxyquine fournie par les PCCA (www.pccarx.ca). Selon le déclarant, aucun renseignement concernant les effets indésirables (EI) potentiels n'accompagnait l'ordonnance. L'enfant prenait 2 vitamines à croquer Quest par jour et 500 mg de vitamine C par jour lorsqu'il a commencé à prendre l'iodoquinol.

Au jour 14 de la thérapie à l'iodoquinol, le patient a éprouvé une aggravation des crampes abdominales douloureuses et des douleurs musculaires. Un médecin a conseillé de continuer le traitement. Les symptômes ont progressé et on lui a prescrit du pinaverium (50 mg 3 fois par jour). Le jour 19 de la thérapie à l'iodoquinol, de nouveaux symptômes se sont développés : sensation de picotements aux pieds, démarche ataxique, pied tombant, jambes raides, faiblesse générale et céphalée. Un autre médecin a vu le patient et a recommandé de poursuivre le traitement à l'iodoquinol. Le même soir, l'enfant a fait une crise d'épilepsie et a été transporté à l'hôpital où il a eu d'autres crises tonicocloniques. Sa tension artérielle à l'admission était de 165/120 mm Hg. On a interrompu la thérapie à l'iodoquinol et commencé un traitement avec midazolam, phénytoïne, clobazam, amlodipine, aténolol, céfotaxime, métronidazole, morphine et acétaminophène. Le patient a été admis aux soins intensifs. Les résultats d'une IRM et d'une tomodensitométrie (TDM) de la tête étaient conformes à ceux d'une encéphalopathie hypertensive. D'autres examens, y compris une TDM de l'abdomen et du bassin, des analyses sanguines, des examens microbiologiques et une radiographie pulmonaire, ont donné des résultats normaux.

Après 12 jours d'hospitalisation, l'enfant avait une tension artérielle normale et a reçu son congé. On a interrompu, au cours des 2 mois suivants, les thérapies à l'amlodipine et au clobazam qu'on avait maintenues après le congé. L'enfant a fait de la physiothérapie pendant plus d'un mois. Une IRM subséquente de la tête a indiqué que les anomalies précédentes s'étaient complètement résorbées. Cinq mois plus tard, les résultats d'un examen neurologique demeuraient normaux sauf pour les effets résiduels persistants de picotements et de sensibilité dans les jambes. Les autres causes de l'hypertension ont été exclues.

Un cas pédiatrique d'encéphalopathie et de crise d'épilepsie à la suite de l'utilisation d'iodoquinol a été publié en 1993[1].

Référence

1. Fisher AK, Walter FG, Szabo S. Iodoquinol associated seizures and radiopacity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(1):113-20.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Symposium sur les interactions entre les médicaments, les aliments et les produits de santé naturels

La Direction des produits thérapeutiques (DPT) de Santé Canada a organisé, en février 2006, un symposium pour mieux faire connaître les interactions entre les médicaments, les aliments et les produits de santé naturels (PSN). Le symposium a réuni des conférenciers distingués sur la scène internationale et a attiré 260 participants des milieux universitaires, de l'industrie et des associations de professionnels de la santé, ainsi que des groupes de représentation de consommateurs et de patients.

Les séances de travail ont porté sur des questions scientifiques et réglementaires : effets indésirables attribuables à des interactions entre des médicaments, des aliments et des PSN; mécanismes d'action et moyens d'évaluer les données; stratégies de surveillance internationale; discussions sur des améliorations pour aider le consommateur à éviter ces interactions.

L'effort nécessaire pour mieux faire connaître les interactions entre les médicaments, les aliments et les PSN est une responsabilité partagée entre le gouvernement, l'industrie, les professionnels de la santé et les consommateurs. Il faut diffuser davantage d'information conviviale pour aider les consommateurs à faire des choix éclairés au sujet de l'utilisation sécuritaire des produits de santé. Santé Canada continuera de collaborer afin de mettre en œuvre des stratégies de gestion des risques visant à minimiser le risque possible d'interaction indésirable entre des médicaments, des aliments et des PSN. Pour plus de renseignements au sujet du symposium, allez à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/announce-annonce/index_f.html

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés du 17 fév. jusqu'au 12 mai 2006
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html)

Date	Produit	Sujet
12 mai	Minitran 0,6 mg	Rappel d'un lot particulier par le fabricant
3 mai	Nasutra	Risques possibles pour la santé
3 mai	Sandoz Prednisolone 1%	Gouttes ophtalmiques : risques possibles pour la santé
28 avril	Miracle Bion	Mise en garde de ne pas utiliser le produit Miracle Bion
28 avril	Complexed Potassium	Possibilité de Salmonelles dans les comprimés LifeTime Complexed Potassium
28 avril	Bouteilles d'essence d'eucalyptus BP	Mise engarde d'un problème relié au bouchon à l'épreuve des enfants
28 avril	Huile minérale	Avis de ne pas utiliser certains laxatifs oraux à base d'huile minérale
24 avril	Salus-Haus vitamines	Avis de ne pas acheter certains produits vitaminés liquide
21 avril	Stéroïdes anabolisants	Avis de ne pas utiliser certains produits non autorisés
10 avril	Pompe Colleague	Renseignements importants d'innocuité — Baxter Corporation
10 avril	Yohimbine	Avis de ne pas utiliser les produits non approuvés contenant de la yohimbine ou de l'écorce de yohimbe y compris les capsules Strauss Energy SIX
5 avril	Produits amaigrissants	Avis de ne pas utiliser les capsules Super Fat Burning et LiDa Daidaihua Slimming
30 mars	Evra	Mise à jour au sujet d'Evra
28 mars	Produits contre la grippe aviaire	Avis au sujet de produits contrefaits et non approuvés
14 mars	Systèmes de télémédecine	Interférences avec les systèmes de télémédecine
10 mars	Nouveaux antidépresseurs	Rare trouble pulmonaire grave chez le nouveau-né
1er mars	Hydrea	Toxicité reliée à une vascularite cutanée — Bristol-Myers Squibb Canada
mars	Segufix	Rappel : Segufix-Standard et Segufix-Simplex — Segufix Systems Ltd
22 fév	Dilatateurs oesophagiens	Renseignements concernant le reconditionnement des dilatateurs oesophagiens remplis de mercure
22 fév	Produits amaigrissants	Deux produits amaigrissants contiennent des substances réglementées
fév	Trasylol	Renseignements importants d'innocuité — Bayer Inc
9 jan	Pompes à perfusion	Administration potentielle de doses non demandées lors d'analgésie contrôlée par le patient — Baxter Corporation
28 déc	Circuits respiratoires	Rappel de certains circuits respiratoires pour adultes — Source médicale

Inscrivez-vous à la liste ***MedEffet*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à ***www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html***

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, inscrivez-vous à la liste ***MedEffet***
Rendez-vous à l'adresse
www.santecanada.gc.ca/medeffet

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Gagné, BScPht
Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh
Christianne Scott, BPharm, MBA

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres régionaux des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2006. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-16-3F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.